

生命科学展望丛书之三

# 药 学 科 学

主编单位

国家自然科学基金委员会  
生命科学部

中国林业出版社

VF58/111  
生命科学展望丛书之三

# 药 学 科 学

主编单位  
国家自然科学基金委员会  
生命科学部



中国林业出版社  
· 北京 ·

(京)新登字 033 号

图书在版编目(CIP)数据

药理学/国家自然科学基金委员会生命科学部主编.

北京:中国林业出版社,1995.3

(生命科学展望丛书;三)

ISBN 7-5038-1448-9

I. 药…… II. 国…… III. ①药理学-动态

②药理学-远景 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 02846 号

中国林业出版社出版

(100009 北京西城区刘海胡同 7 号)

灵山印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

1995 年 6 月第 1 版 1995 年 6 月第一次印刷

开本:787×1092mm 1/32 印张:6.125

字数:140 千字 印数:2000 册

定价:10 元

# 63.7 1 生命科学展望丛书之三

## 序

21世纪将是科技发展进入新的突破的时代。为了适应世界科技的新发展,并能在激烈的竞争中占有一席之地,必须在战略的高度上来把握和预测学科的发展趋势,以便明确攀登、赶超和创新的方向,结合国情,选择那些意义重大、力所能及、必须开拓与发展的领域或焦点问题,给予重点的、持续而稳定的支持,以迎接新世纪的到来。

在国家自然科学基金委员会的统一部署下,生命科学部陆续组织了各个学科的发展战略研究,通过战略研究,各学科所编写的调研报告,已经或将要出版。生命科学部将以这些报告的内容为基础,制定项目指南,指导基金项目的申请与优秀项目的遴选,促进各学科的发展。

在各学科发展战略研究过程中,基本上都是先组织各方面专家就所属各分支学科或各个专题,进行广泛调研和文献收集,在征集、听取各方面同行意见的基础上,分别写出有关各分支学科研究进展的综述或专题报告,作为编写学科发展战略调研报告的重要基础与背景材料。这些综述和专题报告,既有翔实的资料积累,又有学术上的概括和分析,比较具体地反映了该分支学科的研究动态与发展趋势。考虑到这些资料可能对科研人员和管理人员提供选题与科学决策的依据,对有关专业的教师、学生提供参考,我们在出版学科发展战略调研报告的前后,也将它们编辑成册,并以系列丛书陆续出版。

收集的综述和报告是众多专家心血的汇集。在此,我们谨向为本书资料撰写付出辛勤劳动的各位专家致以衷心的感谢。因为时间等方面的限制,书中难免会有不足和错误,敬请读者不吝指正。

国家自然科学基金委员会

生命科学部

1994年10月

# 前 言

这本生命科学展望丛书之三——药学科学,是本学科在组织专家、学者为撰写药学科学发展战略时的背景材料及重要基础,内容包括了药物学及药理学中各重要分支学科的研究进展及发展趋势。撰稿人多为药学科学发展战略研究组成员,这些精心编写的各分支领域的有关材料,不仅提供了大量新的信息,而且经过较深入、细致的分析,并融入了撰稿人对发展该分支学科的新思路和新观点,这是十分宝贵的。有鉴于此,我们考虑在将药学科学发展战略调研报告出版发行的同时,也将这部分基础材料汇总成书,成书前又经撰稿人进行了修改、补充。希望这本药学科学展望能为从事本领域科研、教学及其他同行们提供有益的参考。

本书得以编辑出版,首先感谢各位撰稿人,其中战略研究组的赵知中、王振纲及边振甲三位教授付出了更多的时间和精力。除此以外,有些分支学科在成文后,征求了许多同行专家们的意见,我们对这些热情审阅初稿及所有为此书出版付出辛勤劳动的同志们,表示深切的谢意。生命科学部齐书莹副主任及临床医学基础学科主任叶鑫生及陈丽君教授也对本书的出版作了有益的指导,为此表示深切谢意。本书内容如有舛误,望读者指正。

国家自然科学基金委员会  
生命科学部药物学与药理学学科

1995 年 2 月

# 目 录

序

前言

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 根据对酶受体的作用设计新药·····                | 1   |
| 药物分子设计中的几个问题·····                 | 2   |
| 天然来源的药物研究进展 ·····                 | 36  |
| 微生物药学的进展及对我国本学科发展战略的建议<br>·····   | 50  |
| 人体内源性活性物质和药物 ·····                | 71  |
| 抗癌药物研究的发展战略 ·····                 | 85  |
| 心血管药物药理研究进展与发展战略的思考 ·····         | 97  |
| 神经药理学进展·····                      | 115 |
| 免疫药理学的发展方向·····                   | 127 |
| 抗炎免疫药理学发展战略研究·····                | 138 |
| 中药药理学的现状、发展战略、近期发展的目标及对策<br>····· | 152 |
| 药理实验方法和模型·····                    | 157 |
| 药物安全性评价毒理学发展趋势·····               | 168 |
| 药剂研究近况·····                       | 175 |

# 根据对酶受体的作用设计新药

嵇汝运

(中国科学院上海药物研究所)

自从发现磺胺药物后半个或多个世纪以来,尤其第二次世界大战以后,国际间合成新药的探索大规模进行,其间镇痛药、抗组胺药、抗胆碱药、局部麻醉药等研究更多。当时探索药物的主要方式,为将天然成分或已知有药效的合成化合物的结构多方改变,合成类似化合物,进行大规模筛选。这种方法称为经验方法,盲目性很大,往往要上万种化合物中才能发掘出一种有应用价值的 新药。近年来,应用各种邻近学科的现代成果和灵敏技术,设法探索合理化设计新药的途径,根据对酶或受体的作用设计新药,尤为药学工作者所重视。

## 一、探索酶的抑制剂

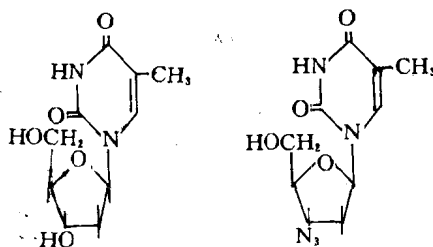
从化学的角度看,生命活动由无数生化反应所组成,这类反应由酶催化,改变酶的功能,必然会影响生命活动。常用抗生素如青霉素或头孢菌素的抗菌作用是由于抑制合成细菌细胞壁的转肽酶和羧肽酶,从而使细菌失去细胞壁的保护。这样,抑制关键酶的化学物质,可能成为治疗药物。如以酶的底物结构作为蓝本,稍加改造其结构,一方面与底物的结构仍然

1107142

— 1 —

相近,仍可保持与酶的亲和力,另方面又改换其活性基团,使其不能如底物同样参与酶促反应。

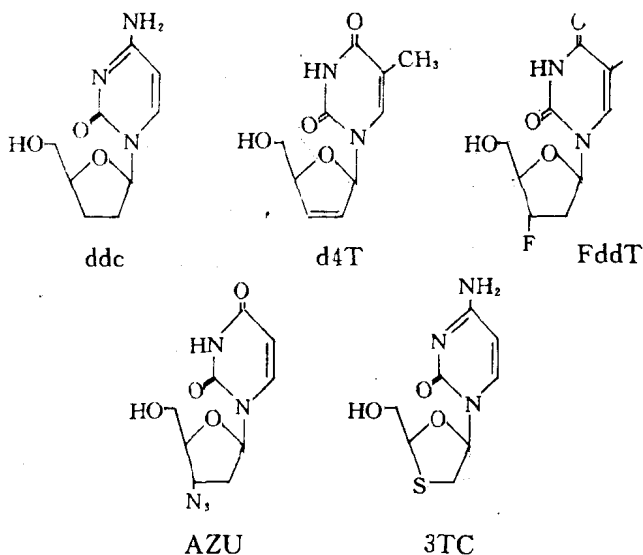
(1)艾滋病是由一种 RNA 病毒感染免疫 T 淋巴细胞所引起的。这病毒以其 RNA 键为模板,在逆转录酶的催化下,将细胞内的核苷酸聚合为 DNA,再整合到人体的染色体,于是便可利用人体细胞的遗传机制表达而繁殖病毒。在这过程,需用各种脱氧核苷作为底物,例如将胸腺嘧啶脱氧核苷等的第 3' 位羟基与另一核苷的第 5' 位的羟基由一分子磷酸酯化,如此众多核苷反复酯化,终于产生核酸长链。将胸腺嘧啶脱氧核苷的糖上第 3 位羟基改换为叠氨基,成为 3'-叠氨基-3'-脱氧核糖,即齐多夫定(zidovudine, AZT)。因为其结构与底物极为相似,对逆转录酶仍有很强亲和力,但其 3' 位缺乏羟基,不可能被磷酸酯化,就不能联结成 DNA 链。逆转录酶既已与齐多夫定紧密结合,便难能再与底物胸腺嘧啶作用,于是病毒的繁殖环节中断。这样发展涌现的新药齐多夫定,是目前欧美国家治疗艾滋病的主要药物,虽尚存在不少缺点。



胸腺嘧啶脱氧核苷      齐多夫定

在齐多夫定的成功基础上,继续探索类似结构化合物,例如下列核苷化合物有更强或相似抑制艾滋病毒作用。近年更

在探索蛋白酶抑制剂作为艾滋病药物的可能性。



(2) 消化道溃疡和食管炎是多发的疾病,因而近年很注意寻找抑制胃酸分泌的药物。胃酸分泌减少了,溃疡也易于愈合。胃粘膜壁细胞兴奋,促使分泌胃酸。一些化学介质可兴奋胃粘膜细胞,如组胺、乙酰胆碱、促胃激素等。目前应用的抑制胃酸分泌药物如西咪替丁正是对抗组胺的兴奋作用,而哌仑西平则对抗乙酰胆碱的兴奋作用。近年基础研究发现无论组胺、乙酰胆碱或其它化学介质,兴奋胃粘膜细胞后,作用在一种酶,称氢钾离子腺三磷酶( $H^+, K^+ - ATPase$ ),该酶便将细胞内的氢离子与细胞外的钾离子交换,于是氢离子被转运到胃腔内,与氯离子形成盐酸,即为胃酸。因之,这酶又称质子泵,意指将氢离子泵至胃腔内。如果抑制质子泵,就能阻止氢

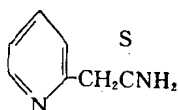
离子与钾离子的交换,氢离子便不能释至细胞外形成盐酸,作用将比抗组胺或乙酰胆碱更加直接。起初观察到服用某些局部麻醉药会减少胃酸分泌,追踪这一现象时合成并实验了利多卡因的许多类似化合物,其中 H81/75 抑制大鼠分泌胃酸,但对人却无相似作用,于是再试将后者结构改造,其中发现酰胺键变换为硫代酰胺 CMN131 能抑制胃酸分泌,可惜以后发现其对肝脏有毒性。推想毒性由 C=S 基团所产生,随后结构变换实验将这基团改变成化学活性较低的硫醚,合成了 H77/67。试验过程观察到这类化合物在体内代谢时氧化为亚砷化合物,后者活性更强。制备亚砷化合物后发现替莫拉唑(timoprazole, H159/69)对甲状腺产生副作用,抑制其摄取碘。为了试将抑制胃酸与抑制碘摄取两种作用分开,再度合成了 H159/69 的许多类似化合物,从中终于找到质子泵抑制剂吡考拉唑(picoprazole, H149/94)的毒性较低,能抑制胃酸分泌。进一步变换环上的取代基,导致作用更强的奥美拉唑(omeprazole)问世。

在奥美拉唑的基础上,又发展了类似结构的泛托拉唑(pantoprazole)以及苯基换为噻唑基的沙维拉唑(saviprazole, HOE 731),也是相仿的胃酸抑制剂。

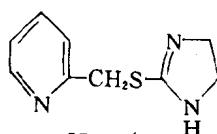
(3)心脏将已在肺脏充盈新鲜氧的血液输送至全身的器官和组织,为了克服各种分支血管与毛细血管的阻力,必须维持一定的血压。体内维持血压的功能之一为肾素血管紧张素系统。肾素(renin)是肾脏所分泌的一种特异性蛋白水解酶,它催化血浆中一种球蛋白水解。这球蛋白称血管紧张素原,在其第 10 位的亮氨酸与第 11 位缬氨酸间的酰胺键经肾素的作用水解,产生 10 个氨基酸所组成的血管紧张素 I(angiotensin I),后者又经血管紧张素转化酶的催化,水解



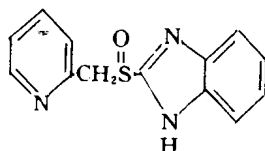
H 81/75



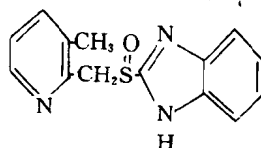
CMN 131



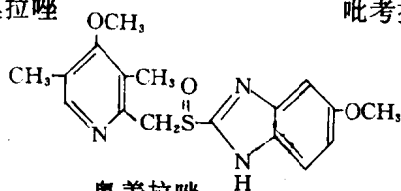
H 77/67



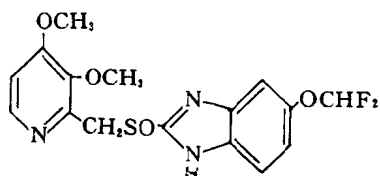
替莫拉唑



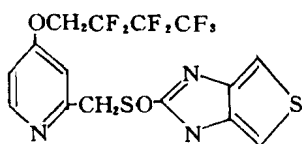
吡考拉唑



奥美拉唑

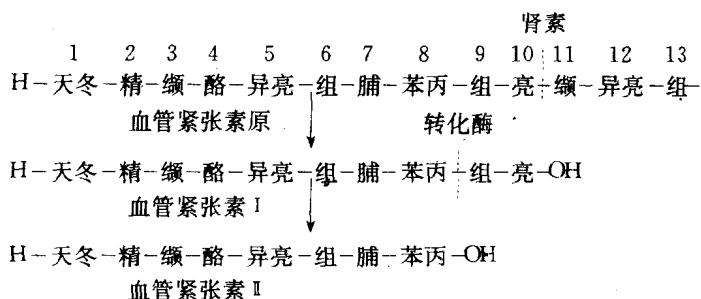


泛托拉唑



沙维拉唑

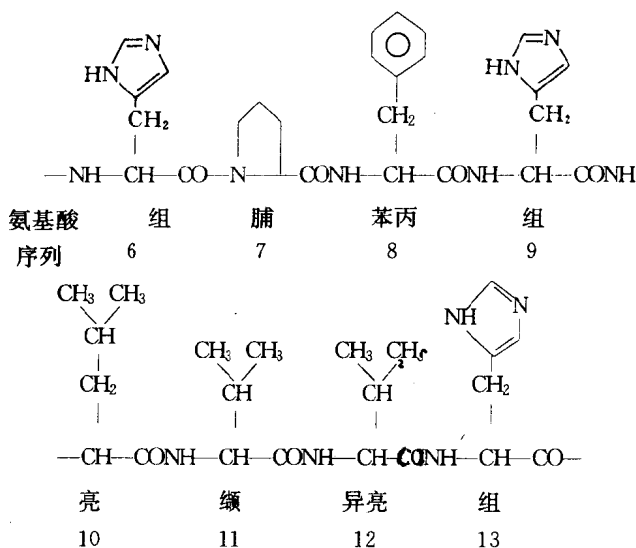
脱去C端的2个氨基酸,成为8个氨基酸组成的血管紧张素Ⅱ。后者有强烈的收缩血管和升高血压作用,从而维持机体的血压。可是,肾脏的功能如失灵,使血管紧张素Ⅱ过量,也有形成高血压病的可能。



根据这机理,以药物干扰肾素血管紧张素的产生,应有降低血压的可能,已经找到一系列血管紧张素转化酶抑制剂,如卡托普利(captopril)、伊那普利(enalapril)等,是有效的降压药物。可是,血管紧张素转化酶缺乏特异性,这类药物还抑制其它酶系,从而产生副作用。肾素是特异性的酶,有效的肾素抑制剂可能是更理想的降低血压药物。

早年曾以血管紧张原被肾素水解的部位的肽段为基础,合成类似多肽,希冀产物与肾素有一定亲和力,能与肾素结合,但又不被肾素水解,这样就可抑制肾素水解血管紧张素原的作用。血管紧张素原第六至第十三位氨基酸的一段肽段如下列结构式所示:

在合成的一些类似多肽中,找到一些化合物在体外实验有抑制肾素作用,例如将被水解部位的亮氨酸和缬氨酸都变换为苯丙氨酸的多肽称 RIP (renin inhibiting peptide),不但体内试验也抑制肾素,对大鼠或灵长类动物静脉注射,并可产生降低血压效应;但它易被体内蛋白水解酶降解,如以口服给药,在胃内迅速水解,还来不及产生降压效应。

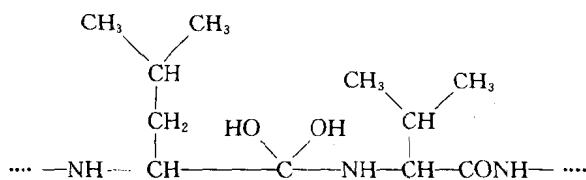


血管紧张素原分子中一段肽段

脯—组—脯—苯丙—组—苯丙—苯丙—缬—酪—赖

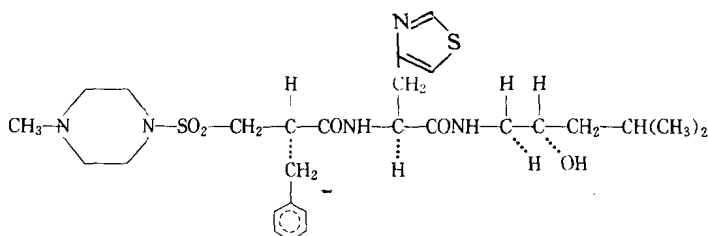
RIP

近年研究这酶促反应的历程,发现在水解前亮氨酸与缬氨酸间的酰胺键先进行水合,生成二羟基化合物,这种过渡化合物与酶生成复合物,带有两个羟基的碳氮键然后断裂,完成水解反应。酰胺键是  $sp^2$  平面结构,而过渡态化合物是  $sp^3$  四面体结构,因而得到启发,如将设计的肾素抑制剂的中心结构改为  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  等类型的  $sp^3$  结构化合物,应能与肾素产生较强亲和力。同时,有些氨基酸改换为非天然氨基酸,例如将苯丙氨酸改换为环己基丙氨酸,应能抵抗蛋白酶的水解作用,不致在胃肠道被迅速破坏,从而口服也可产生降压效应。

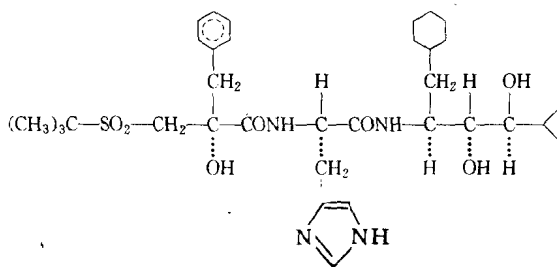


血管紧张素原水解部位的过渡态

众多这类化合物试验结果证明增加了肾素抑制作用，可惜尚嫌水溶性过低，不易渗入至体内组织，因而生物利用度偏低。于是又设计分子量更小，并带有增高溶解度的取代基团。例如在 A-72517 分子中，氨端结构改造为哌嗪基，增高了溶解度，能吸收至全身循环，口服有效。瑞密坎仑 (remikiren, Ro-42-5892) 更是强效的肾素抑制剂，高血压患者静注或口服，动脉血压降低可维持 24 小时。



A-72517



瑞密坎仑

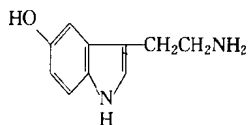
(4)受体激动剂与拮抗剂。受体(receptor)是指生物体细胞的一种特异性大分子结构。内源的激素或传导神经活动的递质,在极低浓度就能和有关受体大分子相互作用,生成可逆性复合物,并进一步启动功能性变化,如开启细胞膜上的离子通道,或激活特殊的酶,从而导致生理变化。药物也作用于同一受体,倘也能与激素或神经递质等一样,产生相似的生理作用者,称为激动剂(agonist)。如与受体结合后,并不随着产生生理作用,却因而阻碍了激素、神经递质等与受体结合,从而阻止其产生生理作用,则称拮抗剂(antagonist)。许多药物是受体拮抗剂。

大多数受体是嵌入于细胞膜的脂蛋白或糖蛋白。酶的主要成分是蛋白,受体也由蛋白组成,因而药物与受体的结合以及药物与酶的结合有其相似之处。不过受体一般比酶的结构更为复杂。除了极少受体的结构已经深入研究外,大多数受体的结构还不十分明了,往往通过一系列激动剂和拮抗剂,间接推测怎样和药物结合。

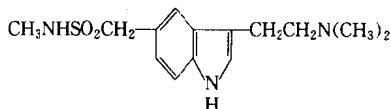
蛋白质大分子组成的受体并非刚性结构,虽可能有许多不同构象,但能量较低的构象存在的机率较高。有时几种不同构象的能量都较低,并且互变的能障也很低,这种蛋白就易变形,可能同时存在不同构象。用药理学说法,这受体可存在几种不同亚型。神经递质本身兼和不同受体亚型结合,可产生几种亚型兴奋的效应。现代药物的设计,希冀特异性地只作用于某一受体亚型。不同结构的药物与不同构象的几种受体亚型作用时,其间亲和力不同,就有一个分配的问题。有些药物,特别刚性结构化合物,趋向于更多地作用在一种受体亚型,作用就可有选择性。

偏头痛的发作由于5-羟色胺神经元失常,发病时5-羟

色胺大量释放。大量递质释放导致颅动脉收缩,引起脑内缺氧,增进血管通透性,并释放血管活性多肽,后者更增加对痛觉的敏感。治疗偏头痛药物的思路为探索 5-羟色胺的类似化合物,作用于 5-羟色胺自身受体,以抑制 5-羟色胺的释放,其中舒马曲帕(sumatriptan)抑制 5-羟色胺释放,从而减少三叉神经末梢释放血管活性多肽,因而能缓解偏头痛,以及并发的恶心、呕吐等症状。



5-羟色胺



舒马曲帕

前文说到血管紧张素Ⅱ是 8 个氨基酸组成的多肽,有强烈收缩血管与升高血压作用,是机体维持一定血压的物质。从治疗高血压的角度出发,设法改变血管紧张素Ⅱ的结构,也能与其受体有强大亲和力,但不产生升压效应,应是设计新药的一种途径。早年试将这八肽的某些氨基酸调换,合成类似多肽,曾找到一些多肽物质在静注时可产生降压作用,只因在体内可迅速被蛋白水解酶分解,口服不产生降压效应。新药的设计必须寻找非肽类化合物,与血管紧张素Ⅱ也有类似构象,也能与其受体结合。

先发现 1-苄基咪唑-5-乙酸在体外试验能对抗从兔或大鼠动脉中分离出的血管紧张素Ⅱ受体,静脉注射也能降低动脉血压,试在苄基的苯环上引入各种不同取代,例如 S-8307 或 S-8308,对动物静脉注射可产生降压与利尿作用。这类化合物既拮抗血管紧张素Ⅱ受体,应与血管紧张素Ⅱ在构象上有相似之处。比较两种分子,可以设想咪唑化合物的羧基相当于多肽的 C 端羧基,咪唑环相当于多肽第六位组氨酸的